

## 内质网膜蛋白复合物 10(EMC10)的研究进展

陈匡阳(综述) 王宣春<sup>△</sup>(审校)

(复旦大学附属华山医院内分泌科-复旦大学内分泌糖尿病研究所 上海 200040)

**【摘要】** 内质网膜蛋白复合物 10(endoplasmic reticulum membrane protein complex subunit 10, EMC10)属于内质网膜蛋白复合物(endoplasmic reticulum membrane protein complex, EMC)家族,具有进化上的高度保守性。EMC10 具有分泌型蛋白质和膜型蛋白质两种同源异构体,与糖代谢、肿瘤生长、神经系统疾病、心血管疾病、雄性不育等方面有关。本文就 EMC10 的基因和功能进行综述,为进一步研究 EMC10 在生命活动中的作用机制提供理论基础。

**【关键词】** 内质网膜蛋白复合物 10(EMC10); INM02; HHS1; HSM1; C19orf63

**【中图分类号】** R589.1, R588.1, R698+.2 **【文献标识码】** B **doi:** 10.3969/j.issn.1672-8467.2019.06.014

## Advances in endoplasmic reticulum membrane protein complex subunit 10 (EMC10)

CHEN Kuang-yang, WANG Xuan-chun<sup>△</sup>

(Department of Endocrinology and Metabolism, Huashan Hospital-Institute of Endocrinology and Diabetology, Fudan University, Shanghai 200400, China)

**【Abstract】** Endoplasmic reticulum membrane protein complex subunit 10 (EMC10) is a member of endoplasmic reticulum membrane protein complex (EMC) family, which is an ancient and conserved protein complex. EMC10 has been identified as two splice variants, namely secreted variant and membrane associated variant. In addition, EMC10 has effect on glycometabolism, tumor growth, nervous system disease, cardiovascular disease and male fertility. This review focuses on the advance in gene and function of EMC10 for giving some insight for future research.

**【Key words】** endoplasmic reticulum membrane protein complex subunit 10 (EMC10); INM02; HHS1; HSM1; C19orf63

\* This work was supported by the General Program of National Natural Science Foundation of China (81873853), the Scientific Research Program of Shanghai Science and Technology Committee (18140902100) and the National Program on Key Basic Research Project of China (973 Program) (2015CB943003).

内质网膜蛋白复合物(endoplasmic reticulum membrane protein complex, EMC)是一种多功能、多亚基的蛋白质复合物,目前在脊椎动物中已经发

现 EMC1-7、8a、8b、10。在蛋白质组学研究中发现 EMC 参与内质网相关蛋白质的降解(ER-associated degradation)<sup>[1]</sup>、与线粒体形成内质网-线粒体栓<sup>[2]</sup>、

国家自然科学基金面上项目(81873853);上海市科委科研计划(18140902100);国家重点基础研究发展计划(973 计划)(2015CB943003)

<sup>△</sup>Corresponding author E-mail: wangxch@fudan.edu.cn

多跨膜蛋白质的正确装配<sup>[3]</sup>等细胞内多种生物活动过程。*EMC*基因在物种进化过程中具有高度保守性<sup>[2,4-5]</sup>;*EMC*不仅在真菌和动物中有所表达,在古虫、变形虫、绿藻、植物、不等鞭毛类、囊泡虫类、有孔虫界、定藻门等多种微生物中均能找到*EMC*的同源基因。

人内质网膜蛋白复合物10(endoplasmic reticulum membrane protein complex subunit 10, *EMC10*)具有两种异构体:分泌型*EMC10*(*EMC10-1*和膜型*EMC10*(*EMC10-2*)。在研究人胰岛素瘤组织时,通过测序及构建cDNA文库,本课题组<sup>[6]</sup>曾筛选出人*EMC10-1*的全长cDNA,将其编码的蛋白质命名为INM02(insulinoma 02),发现该蛋白质也参与胰岛素瘤组织的分泌通路,同时预测该蛋白质含有一段信号肽。随后我们研究INM02的功能,证实胰岛 $\beta$ 细胞中*EMC10-1*的分泌受葡萄糖调节<sup>[7]</sup>。虽然最初认为酵母中只含*EMC1-6*<sup>[8]</sup>,但*EMC10*同源基因YDR056C后续也在啤酒酵母中被发现<sup>[5]</sup>,且进化分析提示大多数菌类都存在*EMC10*同源基因。可见与*EMC*家族其他蛋白质相同的是,*EMC10*基因在物种进化中也具有高度保守性。本文从基因特点、蛋白结构到生物学功能,对*EMC10*基因和蛋白质进行介绍,为进一步研究*EMC10*在生命活动中的功能机制提供支持。

**EMC10 基因特点** 人*EMC10*基因位于19号染色体长臂上(19q13.33),全长约16.5 kb,人*EMC10*蛋白有2个同源异构体,即*EMC10-1*和*EMC10-2*。*EMC10-1*和*EMC10-2*基因均由12个外显子组成,长约3 kb,而完全编码序列(coding sequence, CDS)均由7个外显子组成,仅最后一个外显子有所差别<sup>[4]</sup>。*EMC10-1*基因的CDS长度为765 bp,编码254个氨基酸,*EMC10-2*基因的CDS区长度为789 bp,编码262个氨基酸。根据发现时的不同特点,*EMC10-1*又命名为INM02<sup>[7]</sup>、HSS1<sup>[4]</sup>、Mitra22<sup>[9]</sup>及C19orf63<sup>[4,10]</sup>等,*EMC10-2*又命名为HSM1<sup>[4]</sup>。

鉴于基因信息分析表明,*EMC10*基因所在的染色体区域被认为与多种人类癌症相关的染色体畸变区,因此推测*EMC10*可能与多种肿瘤的发生发展有关,如脑、结肠、眼、肝、淋巴结、乳腺、子宫、前列腺、皮肤等<sup>[4,11-14]</sup>。

**EMC10 蛋白结构特点** 人*EMC10-1*是由254个氨基酸组成的分泌蛋白质,其N端具有一段长度

为27个氨基酸的信号肽,但不含跨膜区<sup>[4,10]</sup>。人*EMC10-2*是由262个氨基酸组成的单次跨膜蛋白质,包含一个胞外N-端信号肽(信号肽由27个氨基酸组成)、一个跨膜区(19个氨基酸组成)和一个多聚甘氨酸尾C-端。本课题组<sup>[7]</sup>用ELISA方法成功检测到人血清中的*EMC10-1*(即INM02)。Junes-Gill等<sup>[4]</sup>等用带有6×His tag的*EMC10-1*重组质粒瞬时转染293T细胞,用Western blot方法在培养细胞的无血清培养液中也检测出了*EMC10-1*蛋白。Reboll等<sup>[10]</sup>等分别将*EMC10-1*和*EMC10-2*的过表达质粒转染至293细胞后,用免疫沉淀方法发现*EMC10-2*仅存在于细胞裂解产物中,而*EMC10-1*在细胞裂解产物和细胞培养液中均能检测出,去除*EMC10-1*信号肽端或者在*EMC10-1*过表达质粒转染液中加入蛋白质转运抑制剂Brefeldin A,则无法再在细胞培养液中检测出*EMC10-1*。以上研究结果均证明*EMC10-1*是一种分泌蛋白质,而*EMC10-2*是一种跨膜蛋白质。

经预测,*EMC10-1*蛋白多肽链的第182和第198个氨基酸位置可能为糖基化位点,使用不同的糖链水解酶分别对细胞内的*EMC10-1*蛋白和分泌至上清液中的*EMC10-1*蛋白进行处理,发现前者的分子量并未减少,而后者的蛋白质表观分子量逐渐减少,提示该蛋白质在分泌过程中伴随着复杂的糖基化修饰过程<sup>[4]</sup>。

对*EMC10-1/EMC10-2*蛋白序列的三维结构进行预测,发现该蛋白质和一种人工合成的蛋白质TOP-7在三维结构上具有同源性<sup>[4,15]</sup>,这种人工合成的蛋白质在极端温度和pH环境下均具有稳定性,提示*EMC10*蛋白质在物理特性上也可能存在类似的稳定性。

**EMC10 蛋白分布特点** 本课题组曾以SD大鼠为研究对象,克隆大鼠同源*EMC10-1*(INM02)基因,研究*EMC10-1* mRNA在组织中的分布情况<sup>[7]</sup>,Northern blot结果显示*EMC10-1* mRNA在大鼠组织中广泛表达,尤其是胰腺组织、睾丸组织和膀胱组织中。在胰腺组织中,免疫组化进一步显示*EMC10-1*主要集中于胰岛细胞,而几乎不存在于胰腺的外分泌组织。Junes-Gill等<sup>[4]</sup>用*EMC10-1*过表达质粒转染人胶质瘤细胞株A172细胞后,免疫组化显示*EMC10*也定位于细胞核,提示*EMC10-1*可能与成纤维细胞生长蛋白、表皮生长因子一样,同时具有细胞内和细胞外功能特性<sup>[16]</sup>。小鼠分泌型

EMC10 也广泛分布于脑组织的神经元中,主要存在于神经元胞体中,同时在囊泡、树突轴中也有所表达<sup>[9]</sup>。Delgado-vega 等<sup>[17]</sup>发现 EMC10 虽然在全身各组织均有分布,但在肾上腺、心耳、肾皮质、垂体、骨骼肌、子宫、睾丸中表达较多,其中在垂体中表达量最高。

### EMC10 蛋白的生物学功能

**EMC10-1 影响糖代谢** 本课题组<sup>[7]</sup>前期研究中用高糖(25 mmol/L)和低糖(5.5 mmol/L)对胰岛细胞系(Min6 细胞)、原代胰岛细胞干预不同时间,分别测定 EMC10-1 的 mRNA 和蛋白质水平。干预 24 和 48 h 时,无论在 Min6 细胞还是胰岛细胞中,高糖干预组的 EMC10-1 mRNA 和蛋白质水平均明显高于低糖干预组。实验表明高糖能增加胰岛细胞和 Min6 细胞中胰岛素的表达,为了排除胰岛素对 EMC10-1 表达的影响,将 Min6 细胞和胰岛细胞用不同浓度的胰岛素处理,结果发现各组 EMC10-1 mRNA 水平并无差异。由此推测 EMC10-1 的表达和分泌一定程度上受血糖浓度的影响,这种分泌模式可能与血糖调节胰岛素分泌的模式相似,但 EMC10-1 的表达和分泌不受胰岛素的影响。

用核磁共振氢谱(<sup>1</sup>H-NMR)方法检测 EMC10 敲除小鼠的血浆,发现雌性小鼠血浆中的 β-羟丁酸和 2,3-丁二醇明显增加,而用传统的临床化学方法和组织病理方法并未发现 EMC10 敲除小鼠血浆中生化指标的任何改变<sup>[18]</sup>。临床研究发现胰岛素瘤患者血浆中的 β-羟丁酸浓度也明显升高<sup>[19-20]</sup>,胰岛素瘤患者具有高胰岛素血症和低血糖的特点,机体血糖浓度降低,脂肪动员增加,会引起酮体增多。糖尿病患者胰岛素分泌相对或绝对不足,外周组织糖利用障碍,同样会造成脂肪动员增加,当胰岛素补充不足、血糖控制不佳时,就会出现糖尿病酮症酸中毒。这些都与<sup>1</sup>H-NMR 方法检测到的 EMC10 敲除小鼠血浆中 β-羟丁酸的变化相一致,由此推测 EMC10 基因的敲除可能对糖代谢过程产生影响,但是这种影响虽然造成血浆中 β-羟丁酸升高,却还未达到引起酮血症的程度。

**EMC10-1 抑制胶质瘤生长** Junes-Gill 等<sup>[4,11]</sup>从纯化的人造血干细胞中克隆到 EMC10-1,将其命名为 HSS1,并将其另一个膜型剪切异构体 EMC10-2 命名为 HSM1。体外研究发现,EMC10-1 过表达使胶质瘤细胞株的增殖减少、接触抑制减弱。对

EMC10-1 过表达胶质瘤细胞周期进行分析发现,在 A172 和 U87 胶质瘤细胞系中,处于 G0/G1 期的细胞数均减少,而在 A172 细胞中处于 S 期和 G2/M 期的细胞数增多,由此推测 EMC10-1 并非特异性调节细胞周期某个环节,而是总体上延长增殖时间。

与对照组相比,EMC10-1 过表达使胶质瘤细胞软琼脂集落形成数明显减少,集落大小明显减小,因细胞形态改变与恶性肿瘤形成有关,该结果提示 EMC10-1 能减轻胶质瘤细胞的恶性程度,有恢复细胞接触抑制的趋势。将胶质瘤细胞 U87 和过表达 EMC10-1 的 U87 细胞分别移植入免疫缺陷小鼠,后者存活时间更长,提示 EMC10-1 在体内也能减少胶质瘤细胞的恶性程度。因为肿瘤新生血管内皮形成是转移和侵袭的重要环节,将 EMC10-1 过表达的胶质瘤细胞与人脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cells, HUVECs)共培养,EMC10-1 抑制了 HUVECs 的侵袭和转移。用 EMC10-1 直接干预 HUVECs 得到相同的结果,表明 EMC10-1 会抑制内皮细胞的新生血管形成。

EMC10-1 不仅能抑制胶质瘤细胞株的增殖、迁移及侵袭,还能够抑制内皮细胞的新生血管形成,提示 EMC10-1 是治疗恶性胶质母细胞瘤潜在的靶点。

**EMC10 影响神经元发育** 构建 *Df(16)A<sup>+/-</sup>* 小鼠模型以模拟人 22q11.2 染色体微缺失引起的精神异常和认知功能障碍<sup>[21-23]</sup>,发现 *Df(16)A<sup>+/-</sup>* 小鼠海马体和脑皮质中 miRNA-185 表达较正常小鼠减少 70%~80%,而 EMC10-1 基因表达明显上调。

与之相同的是,EMC10 基因的表达在 *Dgcr8<sup>+/-</sup>* 小鼠中也明显上调,已知 DGCR8 对 miRNA 的合成具有重要作用,22q11.2 微缺失也会导致 DGCR8 基因受影响<sup>[24]</sup>,因此提示 *Df(16)A<sup>+/-</sup>* 小鼠 EMC10 表达上调可能与 miRNA 的失调有关。miRNA 虽然并不编码氨基酸,但对 mRNA 的稳定和转录有调节作用<sup>[25-28]</sup>。进一步研究发现 EMC10 是 miRNA-185 作用的下游靶蛋白,miRNA-185 下调会引起 EMC10 表达增加,且 miRNA-185 减少会引起神经元树突和树突棘发育受损,增加 miR-185 活性则能逆转 *Df(16)A<sup>+/-</sup>* 小鼠表现出的神经元轴突及树突棘发育障碍。实验证明增加 EMC10 表达水平,野生型小鼠海马体神经元树突和树突棘发育受损增加,初级神经元的树突和总分支点的数量减少,而减少神经元 EMC10 的表达能部分挽救神经元树突和树突棘发育的缺陷。

动物实验证明,减少 EMC10 的表达能增加 *Df(16)A<sup>+/-</sup>* 小鼠胚胎发育时期神经元轴突和树突棘形成,这与婴儿脑组织中 EMC10 表达水平较低相一致<sup>[29]</sup>。

为进一步探究降低 EMC10 表达水平能否恢复 *Df(16)A<sup>+/-</sup>* 小鼠所表现出的认知和行为异常,该课题组<sup>[30]</sup>又构建了 *Df(16)A<sup>+/-</sup>/Emc10<sup>+/-</sup>* 小鼠。已知 *Df(16)A<sup>+/-</sup>* 小鼠和精神分裂症患者一样会出现兴奋性增高、前脉冲抑制 (prepulse inhibition decrease, PPI) 减少、工作记忆 (working memory, WM) 异常、社会记忆 (social memory, SM) 缺失、联想记忆 (associative memory, AM) 缺失的表现,而 *Df(16)A<sup>+/-</sup>/Emc10<sup>+/-</sup>* 小鼠能挽救 *Df(16)A<sup>+/-</sup>* 小鼠表现出的 PPI 减少、WM 异常和 SM 缺失,但是无法改善兴奋性增高、联想记忆缺失的症状。降低 EMC10 的表达还能恢复 *Df(16)A<sup>+/-</sup>* 小鼠前额皮层突触可塑性,预防神经元结构改变。

由此可见,EMC10 对于胚胎发育时期神经元树突和树突棘结构的成熟和发育具有抑制作用,且 EMC10 基因的表达受 miRNA-185 的调节,正常状态下 miRNA-185 限制 EMC10 基因的表达,以避免后者在胚胎发育期对神经发育产生抑制。动物实验证实,EMC10 基因缺失能部分挽救精神分裂症的症状,这可能也与 EMC10 抑制成年期神经回路正常有关。

EMC10-1/EMC10-2 促进缺血心肌的组织修复 Reboll 等<sup>[10]</sup>对急性心肌梗 (acute myocardial infarction, AMI) 患者骨髓细胞进行分泌蛋白质组学分析的时候发现,分泌蛋白 EMC10-1 具有血管形成的生物学活性。

过表达 EMC10-1 和 EMC10-2 使内皮细胞增殖增加、划痕实验划痕处的修复率增加,这种增加效应与血管内皮生长因子的效应相当。去除 EMC10-1 和 EMC10-2 的信号肽段则上述促血管形成现象消失,提示 EMC10 的两种变构体均需通过分泌途径发挥促进血管形成的作用。用重组 EMC10 (3、10、30、100、300 ng/mL) 直接干预人冠脉内皮细胞,也有相同的促血管形成作用,且 EMC10 的促血管形成作用具有浓度依赖性。

信号通路研究发现,EMC10 通过依次激活小 G 蛋白、PAK2、p38 MAPK、MK2、HSPB1 的磷酸化,促进肌动蛋白聚合和内皮细胞迁移。该信号通路被相应抑制剂所阻断时,EMC10 促进内皮细胞划痕修

复作用也被抑制。用 AMI 小鼠模型的心梗和非心梗组织进行体外实验,发现 EMC10 能促进前者内皮细胞生长,这种作用不仅与血管内皮生长因子的作用相当,而且能被 p38 MAPK 抑制剂所阻断。EMC10 对于 MK2 基因敲除小鼠的心梗组织无促内皮细胞生长的作用。

进一步研究发现,小鼠心梗后 3 天,EMC10-1 和 EMC10-2 在心梗组织和血浆中的含量均明显增加。流式细胞术分析显示,心梗区单核细胞和巨噬细胞中的 EMC10 表达明显多于中性粒细胞、T 细胞、B 细胞及内皮细胞。无论在心梗模型还是假手术模型中,骨髓、脾脏、外周血中的单核细胞和巨噬细胞 EMC10-1/EMC10-2 表达量均多于其他细胞。分离心梗模型小鼠心梗区、骨髓、脾脏中的单核细胞,培养 24 h,在 3 种来源的单核细胞上清中均能检测到 EMC10-1。由此推测心梗后的 EMC10 主要由单核细胞和巨噬细胞分泌。

*Emc10<sup>-/-</sup>* 小鼠心梗区的新生毛细血管密度、p-HSPB 表达量明显少于野生型 (wild type, WT) 小鼠,其心梗面积、左室重塑、心肌收缩功能紊乱都比 WT 小鼠严重。将 WT 小鼠的骨髓细胞移植给 *Emc10<sup>-/-</sup>* 小鼠可以增加后者体内 EMC10 的表达、心梗区血管形成,改善左室重塑和心肌收缩功能。但将 *Emc10<sup>-/-</sup>* 小鼠的骨髓移植给 WT 小鼠,则会损伤 WT 小鼠心梗后新生血管形成、增加梗死面积、加剧左室重塑和心肌收缩功能紊乱。用 EMC10 (10 μg/天) 干预治疗心梗小鼠 7 天后发现,毛细血管密度、p-HSPB1 表达量、再灌注毛细血管数均有所增加,心梗面积减少、左室重塑和心肌收缩功能紊乱减轻,这种作用能维持到心梗后 28 天。

作为一个骨髓源性血管形成生长因子,EMC10 主要由单核细胞和巨噬细胞分泌,通过小 G 蛋白-PAK2-p38 MAPK-MK2-HSPB1 信号通路,发挥其促进心梗后新生血管形成的作用,EMC10 短暂的干预治疗有望为治疗 AMI 赢得时间窗。动物实验表明,AMI 3 天后小鼠血浆和心梗区 EMC10 的 2 个同源异构体含量均明显升高,提示 EMC10 可能具有预测心梗的潜在价值。

EMC10 调控精子成熟和雄性生育 本课题组前期构建了 EMC10 基因敲除小鼠模型<sup>[31]</sup>,在研究纯合子小鼠的表型过程中发现 *Emc10<sup>-/-</sup>* 雄性小鼠完全不育,EMC10<sup>-/-</sup> 雌性小鼠生育力下降,因此进一步探究了 EMC10 在调控精子成熟和雄性生育过



程所发挥的作用。

体外授精实验结果显示,无论是否去除卵母细胞外的透明带, $EMC10^{-/-}$ 精子均无法使卵母细胞受精而发育到二细胞阶段,而通过胞浆内单精注射技术, $EMC10^{-/-}$ 精子能使卵子受精并发育成正常的胚胎,提示 EMC10 参与精卵的受精过程。

与 WT 小鼠相比, $Emc10^{-/-}$ 小鼠的附睾重量以及睾丸和附睾形态结构均无明显异常,但  $EMC10^{-/-}$ 精子运动能力显著下降、获能受到抑制、自发顶体反应数量减少,从附睾分离出的  $EMC10^{-/-}$ 精子在体尾结合处出现发夹样折叠,而睾丸分离的精子并未出现这种形态学上的异常。表明 EMC10 不影响精子发生,也不影响睾丸和附睾的发育,但对精子在附睾中的成熟和维持精子从睾丸移动到附睾过程中的正常形态具有重要作用。

蛋白质组学分析和 Western blot 检测均发现,EMC10 缺乏会导致 Na/K-ATP 酶的  $\alpha$  亚基 ATP1A4 和  $\beta$  亚基 ATP1B3 表达几乎完全缺失,造成  $EMC10^{-/-}$ 精子内的  $Na^{+}$  浓度显著升高。用含有  $HCO_3^{-}$  的培养液孵育  $EMC10^{-/-}$ 精子和 WT 小鼠的精子,发现  $HCO_3^{-}$  诱导的 pH 值升高在  $EMC10^{-/-}$ 精子被明显抑制。因此,EMC10 对于维持精子细胞内  $Na^{+}$  和  $HCO_3^{-}$  平衡有重要作用。

临床样本检测发现,弱精症患者精液中的 EMC10 蛋白质表达水平较正常组下降,EMC10 蛋白质表达水平与精子运动能力呈正相关,可见 EMC10 参与人精子运动能力的调节过程,精子中 EMC10 水平的降低可能是男性不育的原因之一。

EMC10 通过影响精子的运动能力、顶体反应、精子获能和精子的正常形态,在雄性生育中发挥必要作用。EMC10 可维持精子细胞内  $Na^{+}$  和  $HCO_3^{-}$  平衡,这被认为是 EMC10 调控雄性生育能力的重要机制。弱精子症患者的精子中 EMC10 表达减少,而 EMC10 表达与精子运动力呈正相关性,这使 EMC10 有望成为男性不育的生物学标志物和潜在的药物治疗靶点。对精子成熟过程发挥主要作用的是 EMC10-1 还是 EMC10-2,仍需进一步研究。

**结语** 综上所述,虽然 EMC10-1 和 EMC10-2 在氨基酸组成上仅相差 8 个氨基酸,但是所发挥的生物学功能不尽相同。目前对于 EMC10 的研究主要集中于其作为分泌蛋白质的功能研究,主要涉及糖代谢、肿瘤生长、神经系统疾病、心血管疾病、雄性不育方面。EMC10 基因与多种自发免疫性疾病相

关基因存在相互作用关系<sup>[17]</sup>,SLE 患病基因与  $FAM71E1/EMC10$  基因在人群和家族水平呈连锁不平衡性。

不同浓度 EMC10 对于血管生成可能具有相反作用。Junes-Gill 等<sup>[11]</sup>在研究胶质瘤时发现,与对照组相比,浓度为 200 和 500 nmol/L 的 EMC10 对血管形成有抑制作用的,且浓度 500 nmol/L 时的抑制作用更明显,而 Reboil 等<sup>[10]</sup>发现 EMC10 能促进小鼠心梗区新生毛细血管形成。因此推测,EMC10 对血管形成的作用与浓度有关,在浓度较低时具有促血管形成作用,而在浓度较高时则抑制血管形成。

EMC10 作为内质网膜蛋白复合物家族的一员,是否参与内质网蛋白质的折叠或降解过程? EMC10 的另一个变构体 EMC10-2 主要发挥何种生物学功能? 全面研究 EMC10 的生物学功能将为了了解代谢性疾病、精神疾病、神经发育障碍、心肌梗组织修复、男性不育提供新思路,阐明 EMC10 与疾病相关的作用模式,将为治疗疾病提供新的治疗靶点。

## 参 考 文 献

- [1] CHRISTIANSON JC, OLMANN JA, SHALER TA, *et al.* Defining human ERAD networks through an integrative mapping strategy[J]. *Nat Cell Biol*, 2011, 14 (1):93-105.
- [2] LAHIRI S, CHAO JT, TAVASSOLI S, *et al.* A conserved endoplasmic reticulum membrane protein complex (EMC) facilitates phospholipid transfer from the ER to mitochondria[J]. *PLoS Biol*, 2014, 12(10):e1001969.
- [3] SATOH T, OHBA A, LIU Z, *et al.* dPob/EMC is essential for biosynthesis of rhodopsin and other multi-pass membrane proteins in Drosophila photoreceptors[J]. *Elife*, 2015, 4. doi:10.7554/eLife.06306.
- [4] JONES-GILL KS, GALLAHER TK, GLUZMAN-POLTORAK Z, *et al.* hHSS1: a novel secreted factor and suppressor of glioma growth located at chromosome 19q13.33[J]. *J Neurooncol*, 2011, 102(2):197-211.
- [5] WIDEMAN JG. The ubiquitous and ancient ER membrane protein complex (EMC): tether or not? [J/OL]. *F1000Res*, 2015, 4: 624 [2015-10-05]. <https://ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4602282>.
- [6] WANG XC, XU SY, WU XY, *et al.* Gene expression profiling in human insulinoma tissue: genes involved in the insulin secretion pathway and cloning of novel full-length cDNAs[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2004, 11(2):295-303.
- [7] WANG X, GONG W, LIU Y, *et al.* Molecular cloning of a novel secreted peptide, INM02, and regulation of its expression by glucose[J]. *J Endocrinol*, 2009, 202(3):355-364.

- [8] JONIKAS MC, COLLINS SR, DENIC V, *et al.* Comprehensive characterization of genes required for protein folding in the endoplasmic reticulum[J]. *Science*, 2009,323(5922):1693–1697.
- [9] XU B, HSU PK, STARK KL, *et al.* Derepression of a neuronal inhibitor due to miRNA dysregulation in a schizophrenia-related microdeletion[J]. *Cell*, 2013, 152(1–2):262–275.
- [10] REBOLL MR, KORF-KLINGEBIEL M, KLEDE S, *et al.* EMC10 (endoplasmic reticulum membrane protein complex subunit 10) is a bone marrow-derived angiogenic growth factor promoting tissue repair after myocardial infarction[J]. *Circulation*, 2017, 136(19):1809–1823.
- [11] JONES-GILL KS, LAWRENCE CE, WHEELER CJ, *et al.* Human hematopoietic signal peptide-containing secreted 1 (hHSS1) modulates genes and pathways in glioma; implications for the regulation of tumorigenicity and angiogenesis[J]. *BMC Cancer*, 2014, 14:920.
- [12] LAL A, LASH AE, ALTSCHUL SF, *et al.* A public database for gene expression in human cancers[J]. *Cancer Res*, 1999, 59(21):5403–5407.
- [13] BOON K, OSORIO EC, GREENHUT SF, *et al.* An anatomy of normal and malignant gene expression[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2002, 99(17):11287–11292.
- [14] MITELMAN F, JOHANSSON B, MERTENS F. Mitelmandatabase of chromosome aberrations in cancer [EB/OL]. (2018–11–14) [2018–12–14]. <http://cgap.nci.nih.gov/chromosomes/mitelman>.
- [15] KUHLMAN B, DANTAS G, IRETON GC, *et al.* Design of a novel globular protein fold with atomic-level accuracy[J]. *Science*, 2003, 302(5649):1364–1368.
- [16] PLANQUE N. Nuclear trafficking of secreted factors and cell-surface receptors: new pathways to regulate cell proliferation and differentiation, and involvement in cancers[J]. *Cell Commun Signal*, 2006, 4:7.
- [17] DELGADO-VEGA AM, MARTINEZ-BUENO M, OPARINA NY, *et al.* Whole exome sequencing of patients from multigene families with systemic lupus erythematosus identifies multiple rare variants[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):8775.
- [18] PROBERT F, RICE P, SCUDAMORE CL, *et al.* (1) H NMR metabolic profiling of plasma reveals additional phenotypes in knockout mouse models[J]. *J Proteome Res*, 2015, 14(5):2036–2045.
- [19] HALE PJ, NATTRASS M. Metabolic profiles in patients with insulinoma[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1989, 30(1):29–38.
- [20] BERGER M, ZIMMERMANN-TELSCHOW H, BERCHTOLD P, *et al.* Blood amine acid levels in patients with insulin excess (functioning insulinoma) and insulin deficiency (diabetic ketosis)[J]. *Metabolism*, 1978, 27(7):793–799.
- [21] KARAYIORGOU M, MORRIS MA, MORROW B, *et al.* Schizophrenia susceptibility associated with interstitial deletions of chromosome 22q11[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1995, 92(17):7612–7616.
- [22] XU B, ROOS JL, LEVY S, *et al.* Strong association of de novo copy number mutations with sporadic schizophrenia[J]. *Nat Genet*, 2008, 40(7):880–885.
- [23] KARAYIORGOU M, SIMON TJ, GOGOS JA. 22q11.2 microdeletions; linking DNA structural variation to brain dysfunction and schizophrenia[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2010, 11(6):402–416.
- [24] TOMARI Y, ZAMORE PD. MicroRNA biogenesis; drosha can't cut it without a partner[J]. *Curr Biol*, 2005, 15(2):R61–R64.
- [25] FINEBERG SK, KOSIK KS, DAVIDSON BL. MicroRNAs potentiate neural development[J]. *Neuron*, 2009, 64(3):303–309.
- [26] KOSIK KS. The neuronal microRNA system[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2006, 7(12):911–920.
- [27] SCHRATT G. microRNAs at the synapse[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2009, 10(12):842–849.
- [28] XU B, KARAYIORGOU M, GOGOS JA. MicroRNAs in psychiatric and neurodevelopmental disorders[J]. *Brain Res*, 2010, 1338:78–88.
- [29] KANG HJ, KAWASAWA YI, CHENG F, *et al.* Spatio-temporal transcriptome of the human brain[J]. *Nature*, 2011, 478(7370):483–489.
- [30] DIAMANTOPOULOU A, SUN Z, MUKAI J, *et al.* Loss-of-function mutation in Mirta22/Emc10 rescues specific schizophrenia-related phenotypes in a mouse model of the 22q11.2 deletion[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017, 114(30):E6127–E6136.
- [31] ZHOU Y, WU F, ZHANG M, *et al.* EMC10 governs male fertility via maintaining sperm ion balance[J]. *J Mol Cell Biol*, 2018, 10(6):503–514.

(收稿日期:2018–12–14;编辑:段佳)